

007024757

WPI Acc No: 1987-024754/198704

XRAM Acc No: C87-010336

Optically active hydroxyethyl azetidinone derivs. prepn. - from
optically inactive acyloxyethyl azetidinone derivs. using microorganisms or
enzymes

Patent Assignee: SANKYO CO LTD (SANY)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Abstract (Basic): JP 61280295 A ✓

Beta-lactam cpds. are produced by hydrolysing cpd. (dl substance) of formula (I) selectively by means of microorganisms or enzyme to derive optically active cpd. of formula (I) where R1 is H. (R1 is acyl; R2 is (substd.) alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkylthio, alkylsulphonyl, arylthio or arylsulphonyl or acyloxy; R3 is H or protective gp. for N atom).

Optically active 3-(1-hydroxyethyl)-2-azetidinone deriv. can be obtd. from optically inactive 3-(1-acyloxyethyl)-2-azetidinone derivs. (dl substance) by means of microorganisms or enzyme. The prods. are important intermediates for prepn. of carbapennem and pennem deriv. having antibacterial activity.

As microorganism may be various bacteria, yeast and fungi. Bacteria yeast and fungi. Bacteria include *Arthrobacter simplex* SANK 73560 (IAM 1660), *Bacillus subtilis* SANK 76759 (IAM 1069), *Chromobacterium violaceum* SANK 72783 (ATCC 31532), *Flavobacterium capsulatum* SANK 70979 (IFO 12533), and *Flavobacterium meningosepticum* SANK 70779 (IFO 12535). Yeast includes *Aureobacidium pullurans* SANK 10877 (ATCC 15232), *Candida albicans* SANK 50169 (IFO 0683), *Pichia farinosa* SANK 58062 (LAM 4303), *Pichia terricola* SANK 51684 (FERM 8001), *Rhodotorula minuta* SANK 50871 (IFO 0932), and *Saccharomyces cerevisiae* SANK 50161 (IAM 4512). fungi includes *Aspergillus niger* SANK 13658 (ATCC 9142) *Gliocladium roseum* SANK 10560 (FERM 8259), and *Humicola asteroidea* SANK 14981 (FERM 8260).

Enzyme may be microorganism origin or animal or plant cell origins,

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-280295

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和61年(1986)12月10日

C 12 P 41/00
 //(C 12 P 41/00
 C 12 R 1:01)
 (C 12 P 41/00
 C 12 R 1:645)

7823-4B

審査請求 未請求 発明の数 1 (全22頁)

⑭ 発明の名称 光学活性アゼチジノン誘導体の製法

⑯ 特 願 昭60-121479

⑰ 出 願 昭60(1985)6月6日

⑱ 発 明 者 平 井 功 一 東京都品川区広町1丁目2番58号 三井株式会社内
 ⑱ 発 明 者 岩 野 雄 次 東京都品川区広町1丁目2番58号 三井株式会社内
 ⑱ 発 明 者 内 藤 敦 東京都品川区広町1丁目2番58号 三井株式会社内
 ⑱ 発 明 者 宮 越 俊 一 東京都品川区広町1丁目2番58号 三井株式会社内
 ⑲ 出 願 人 三 共 株 式 会 社 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6
 ⑳ 代 理 人 弁 理 士 櫻 出 庄 治

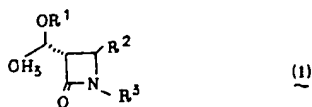
明 細 書

1. 発明の名称

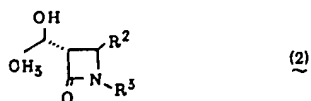
光学活性アゼチジノン誘導体の製法

2. 特許請求の範囲

一般式



[式中、R¹は置換基を有してもよいアシル基、
 を示し、R²は置換基を有してもよいアルキル基、
 アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ア
 ルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アリー
 ルチオ基、もしくはアリールスルホニル基、ま
 たはアシルオキシ基を、R³は水素原子または窒
 素原子の保護基を示す。]を有する化合物(Ⅰ
 体)を微生物又は酵素を利用して選択的に加水
 分解し一般式



[式中、R²およびR³は前述したものと同意義
 を示す。]を有する光学活性な化合物へ導くこ
 とを特徴とするβ-ラクタム化合物の製法。

3. 発明の詳細な説明

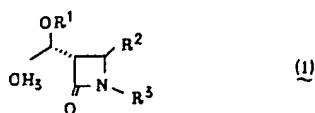
本発明は光学不活性な3-(1-アシルオキ
 シエチル)-2-アゼチジノン誘導体(Ⅰ体)
 を微生物もしくは酵素を利用して光学活性な3
 -(1-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノ
 ン誘導体へ導く製法に関するものである。

本発明によつて得られる光学活性な3-(1
 -ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン誘導
 体は抗菌活性を有するカルバペネム及びペネム
 誘導体へ導く重要中間体である。

光学活性な3-(1-ヒドロキシエチル)-
 2-アゼチジノン誘導体の製法に関しては種々
 知られているが、いずれも工程数が多く反応操
 作が煩雑である。本発明者等は、容易に得られ
 るⅠ-3-(1-アシルオキシエチル)-2-
 アゼチジノン(Ⅰ)を微生物ないしは酵素を利用し
 て選択的に加水分解し光学活性な3-(1-ヒ

ドロキシエチル) - 2 - アゼチジノン (2) が効率よく得られることを見出し本発明を完成した。

一般式



に於ける R¹ は置換基を有しても良いアシル基〔たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルもしくはベンゾイル基であつて以下に示す同一もしくは異なる置換基を 1 ~ 3 個有してもよい。その置換基はアルキル (メチル、エチル、プロピルなど) アルコキシ (メトキシ、エトキシなど)、ハロゲン (塩素、臭素など)、ニトロ基であり、R² は、置換基を有してもよいアルキル基〔たとえばメチル、エチル、プロピル、もしくはブチル基であつて以下に示す同一もしくは異なる置換基を 1 ~ 3 個有してもよい。その置換基は、アルキル基 (たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、もしくはヒープチルなどである。) 、CO₂R⁴ 基 (式

意義を示す。) などである。) 、-SR⁴ (式中、R⁴ は前述したものと同意義を示す。) 、-CONR⁶R⁷ (式中、R⁶ および R⁷ は、同一もしくは異なる水素原子、アルキル基 (たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、もしくはヒープチルなど) 、シクロヘキシル、もしくはベンジルなどである。) 、-OR⁸ 基 (式中、R⁸ は、水素原子、アルキル基 (たとえばメチル、エチル、もしくはプロピルなど) もしくはアシル基 (たとえばアセチル、プロピオニル、ブチリル、もしくはベンゾイルなど) などである) 、もしくは -COR⁹ 基 (式中、R⁹ はメチル、エチル、もしくはフェニルなどである) 、などである) 、置換基を有してもよいアルケニル基〔たとえばビニル、アリル、もしくはブテニルであつて以下に示す同一もしくは異なる置換基を 1 ~ 3 個有してもよい。その置換基は、アルキル基 (たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、もしくはヒープチルなど) 、-CO₂R⁴ 基 (式中 R⁴ は前述したものと同意義を示す) 、-OOSR⁵ 基 (式中 R⁵ は、

中 R⁴ は、水素原子、アルキル基 (たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、もしくはヒープチルなどである。) 。置換基を有してもよいフェニル基 (その置換基は、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、メチルメルカプト、ニトロ、シアノ、アセトアミド、弗素、塩素もしくは臭素などである。) 、もしくは置換基を有してもよいベンジル基 (その置換基は、メトキシ、メチルメルカプト、メチル、エチル、プロピル、ニトロ、シアノ、アセトアミド、弗素、塩素もしくは臭素などである。) などである。) 、ハロゲン原子 (たとえば、弗素、塩素、もしくは臭素などである。) 、-OOSR⁵ 基 (式中、R⁵ は、アルキル基 (たとえばメチル、エチル、プロピルなどである。) 、置換基を有してもよいフェニル基 (その置換基は、先に述べた R⁴ が置換基を有してもよいフェニル基の置換基と同意義を示す。) 、もしくは置換基を有してもよいベンジル基 (その置換基は、先に述べた R⁴ が置換基を有してもよいベンジル基の置換基と同

前述したものと同意義を示す) 、-SR⁴ 基 (式中 R⁴ は、前述したものと同意義を示す。) 、-OR⁸ 基 (式中 R⁸ は、前述したものと同意義を示す。) 、もしくは置換基を有してもよいフェニル基 (その置換基は、先に述べた R⁴ が置換基を有してもよいフェニル基の置換基と同意義を示す) などである) 、置換基を有してもよいアルキニル基〔たとえばエチニル、もしくはプロパルギル基であつて以下に示す同一もしくは異なる置換基を 1 ~ 3 個有してもよい。その置換基はアルキル基 (たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、もしくはヒープチルなど) 、-CO₂R⁴ 基 (式中 R⁴ は、前述した R⁴ と同意義を示す) 、-OOSR⁵ 基 (式中 R⁵ は、前述した R⁵ と同意義を示す。) 、-SR⁴ 基 (式中 R⁴ は、前述した R⁴ と同意義を示す。) 、-OR⁸ 基 (式中 R⁸ は、前述した R⁸ と同意義を示す。) 、もしくは置換基を有してもよいフェニル基 (その置換基は、先に述べた R⁴ が置換基を有してもよいフェニル基の置換基と同意義を示す) などである) 、置換基を

有してもよいフェニル基（以下に示す同一もしくは異なる置換基を1～3個有してもよい。その置換基は、アルキル基（たとえばメチル、エチル、プロピル、もしくはイソプロピルなど）、アルコキシ基（たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、もしくはヒューブトキシなど）、ハロゲン（たとえば弗素、塩素、もしくは臭素など）、ニトロ、シアノ、アセチル、アセトキシ、もしくは水酸基などである）、アルキルチオ基 $-SR^9$ （式中 R^9 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、もしくはヒューブチルなど）、アルキルスルホニル基 $-SO_2R^9$ （式中 R^9 は、前述した R^9 と同意義を示す。）、置換基を有してもよいフェニルチオ基（以下に示す同一もしくは異なる置換基を1～3個有してもよい。その置換基は、アルキル基（たとえばメチル、エチル、プロピル、もしくはイソプロピルなど）、アルコキシ基（たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、もしくはヒューブトキシなど）、ハロゲン（たとえば弗

素、塩素、もしくは臭素など）、ニトロ、シアノ、アセチル、アセトキシ、もしくは水酸基などである。）、置換基を有してもよいフェニルスルホニル基（その置換基は、上述した置換基を有してもよいフェニルチオ基の置換基と同意義を示す。）、またはアシルオキシ基、 $-OOR^{10}$ （式中 R^{10} は、炭素数1～10個の置換基を有してもよいアルキル基（たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、もしくはデシルなど）、その置換基は炭素数1～5個のアルキル基（たとえば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、もしくはヒューブチルなど）、置換基を有してもよいフェニル基（その置換基は、先に述べた R^4 が置換基を有してもよいフェニル基の置換基と同意義を示す。）、もしくは置換基を有してもよいベンジル基（その置換基は、先に述べた R^4 が置換基を有してもよいベンジル基の置換基と同意義を示す。）などである。）などである。

R^3 は、水素原子または窒素原子の保護基（たとえばシリル基（たとえばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリフェニルシリル、ヒューブチルジメチルシリル、もしくはヒューブトキシジフェニルシリルなど）、置換基を有してもよいアルキル基（たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、もしくはヘプチルなどであつて、以下に示す同一もしくは異なる置換基を1～3個有してもよい。その置換基は、アルキル基（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、もしくはヒューブチルなど）、 CO_2R^4 基（式中 R^4 は、前述したものと同意義を示す）、 $-OR^{11}$ 基（式中 R^{11} は水素原子、アルキル基（たとえばメチル、エチル、プロピル、もしくはブチルなど）、置換基を有してもよいベンジル基（その置換基は、先に述べた R^4 が置換基を有してもよいベンジル基の置換基と同意義を示す。）などである。）、置換基を有してもよいフェニル基（その置換基は、先に述べた R^4 が置換基を有してもよいフェ

ニル基の置換基と同意義を示す。）、もしくは置換基を有してもよいベンジル基（その置換基は、先に述べた R^4 が置換基を有してもよいベンジル基の置換基と同意義を示す。））、置換基を有してもよいアルケニル基（たとえば、ビニル、もしくはアリル基であつて、以下に示す同一もしくは異なる1～3個の置換基を有してもよい。その置換基は、アルキル基（たとえば、メチル、エチル、プロピル、もしくはブチルなど）、置換基を有してもよいフェニル基（その置換基は先に述べた R^4 が置換基を有してもよいフェニル基の置換基と同意義を示す。）、もしくは $-CO_2R^4$ 基（式中 R^4 は、前述したものと同意義を示す。））、置換基を有してもよいフェニル基、（その置換基は、先に述べた R^4 が置換基を有していてもよいフェニル基の置換基と同意義であつて、同一もしくは異なる1～3個のこれらの置換基を有してもよい。）、置換基を有してもよいベンジル基（その置換基は、先に述べた R^4 が置換基を有してもよいベンジル基の置

換基と同意義であつて、同一もしくは異なる1～3個のこれらの置換基を有してもよい。)、もしくは置換基を有してもよいシクロアルキル基(たとえばシクロペンチル、もしくはシクロヘキシルなどであつて、その置換基は先述した R^3 が窒素原子の保護基である場合の置換基を有してもよいアルキル基の置換基と同意義を示す)などである)などである。

一般式(I)を有する化合物のうち好適化合物は R^1 が置換基を有してもよいアシル基(たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルないしは、ベンゾイル基であつて以下に示す同一もしくは異なる置換基を1～3個有してもよい。その置換基はアルキル(メチル、エチル)、アルキルオキシ(メチルオキシ、エチルオキシ)、ハロゲン原子(塩素、臭素)などである)、であり、 R^2 は置換基を有するアルキル基であつてその置換基は $-CO_2R^4$ 基(式中、 R^4 は前述したものと同意義を示す)もしくは $-OOSR^5$ 基(式中、 R^5 は前述したものと同意義を示す。)、置換基

を有してもよいアルキル基であつて、その置換基は $-SR^4$ 基(式中、 R^4 は前述したものと同意義を示す。))もしくは OR^8 基(式中 R^8 は、前述したものと同意義を示す。)、アルキルスルホン基 $-SO_2R^9$ (式中、 R^9 は前述したものと同意義を示す)、置換基を有してもよいフェニルスルホン基、もしくはアシルオキシ基 $-OCOR^{10}$ (式中、 R^{10} は前述したものと同意義を示す。))などであり、 R^3 が水素原子、置換基を有するアルキル基であつてその置換基が $-CO_2R^4$ 基(式中、 R^4 は前述したものと同意義を示す。)、アルキル基、もしくは OR^{11} 基(式中、 R^{11} は前述したものと同意義を示す。)、置換基を有してもよいアルケニル基であつてその置換基はアルキル基、もしくは $-CO_2R^4$ 基(式中 R^4 は前述したものと同意義を示す)、置換基を有してもよいフェニル基、もしくは置換基を有してもよいベンジル基などである。

本発明の不斉加水分解に供試される微生物ないし酵素は、数多い成書と経験とにより選ぶこ

とができる。

この目的達成のために有効な微生物は細菌から酵母、糸状菌まで多岐にわたる。例えば、以下のごとくである。

[細菌]

Arthrobacter simplex SANK 73560 (IAM 1660)
Bacillus subtilis SANK 76759 (IAM 1069)
Chromobacterium violaceum SANK 72783 (ATCC 31532)
Flavobacterium capsulatum SANK 70979 (IFO 12533)
Flavobacterium meningosepticum SANK 70779 (IFO 12535)

[酵母]

Aureobaculum pullurans SANK 10877 (ATCC 15232)
Candida albicans SANK 50169 (IFO 0683)
Pichia farinosa SANK 58062 (IAM 4303)
Pichia terricola SANK 51684 (FERM 8001)
Rhodotorula minuta SANK 50871 (IFO 0832)
Saccharomyces cerevisiae SANK 50161 (IAM 4512)

[糸状菌]

Aspergillus niger SANK 13658 (ATCC 9142)
Oliocladium roseum SANK 10560 (FERM 8259)

Humicola asteroidea SANK 14981 (FERM 8260)

これらの微生物を供試する場合の実験方法は、次に示すA法およびB法に大別できる。

A法—供試微生物が良好な生育を示す任意の培地に当該菌株を接種し、1～2日間培養(通常は回転振とう培養—往復振とう培養でも可—)の後、旺盛な発育のみられる時期に20～150 mg %の基質を添加(微細粉末として直接培地に添加するか、水とよく混和する任意の有機溶媒0.5～20%の範囲に溶解させて添加する)し、同一条件で培養を続けて加水分解を終了させる、いわゆる生育菌体法である。

例えば、グルコース2%、ポリペプトン1%、酵母エキス0.1%の各濃度で水道水100 mlに溶かし、500 ml三角フラスコに分注し、120℃、15 lba、にて20分間高圧殺菌する。冷却後、菌を同一培地で3日間培養した培養液を3 ml接種し、28℃にて回転振とうする。1日後、旺盛な生育のみられる時期に、基質を適当量、適当な水溶性溶媒に溶かした液を加え、2日間培養を続け

る。微生物反応終了時のpHは細菌でpH 7.8~8.9、酵母あるいは糸状菌でpH 4.8~5.7である。培養液を酢酸エチルで抽出し、粗生成物が得られる。

B法—供試微生物が良好な生育を示す任意の培地に当該菌株を接種し、2~4日間培養（通常回転振とう培養—往復振とう培養でも可—）し、菌体を遠心集菌後、生理食塩水で2回洗浄する。こうして得た湿菌体1~5gを、1~5%の水道水溶液に懸濁させ、0.5~2時間回転振とう機（あるいは往復振とう機）にかけて馴化させた後、A法と同様にして基質を添加し、同一条件で加水分解を終了させる、いわゆる菌体懸濁法である。ここでは水道水のかわりに、蒸留水やpH 5.0~7.0の緩衝液、例えば磷酸緩衝液を用いても同様の結果が得られる。

なお、A法における接種菌体、B法における湿菌体のかわりに容易に入手可能な生菌体、例えば市販されている製パン用イーストなどは、目的達成のために手軽に供試しうるものである。

B法は微生物加水分解終了後の抽出操作にお

などがあるが、加水分解活性の高い菌体を得るためには、天然培地を用いるのが望ましい。天然培地の一例として、グルコース1~5%、ペプトン1~3%、酵母エキス0.05~0.5% pH6.5の組成の培地などがある。この場合、微生物種によつてはグルコースを蔗糖または麦芽糖、液糖など他の糖源に、ペプトン、酵母エキスも同様に、大豆粉、ファーマメディアなど他の窒素源にかえることもできる。さらに炭素源、窒素源以外に無機塩（例えば $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ など）を0.001~0.01%添加することで、菌体の加水分解活性が高まることもある。

一方、微生物菌体ではなく、酵素のみを用いても、目的を達成することができる有効な酵素は、微生物ないしは動物細胞由来のもので、リパーゼを始めとするエステラーゼやアミノアシラーゼなどであり、これらによる反応では、加水分解が立体選択的に進行するものが多い。例えば、エステラーゼ（Carboxylic-ester hydrolase, EC 3.1.1.1, 例えばブタ肝臓由来の市販品、PLE）

いて、菌体懸濁液から来る夾雑物がA法に比べて少なく、従つて目的物質の単離、精製が容易であり、かつ収率が良い。さらに、A法の生育菌体法では目的とする一次（加水分解）反応に次いで二次反応が起こりやすく、B法の菌体懸濁法では微生物反応が単純化され、目的物質のみを効率よく得ることができる。

例えば、市販のパン用イースト2g（湿菌体）を3gシヨ糖を含む20mlの水道水に懸濁し、0.5~2時間、28℃で回転振とう培養する。ついで適量の基質をメタノールなどの水溶性溶媒に溶かして添加し、加水分解反応を行う。反応開始後1~2日間、反応の経時変化をTLOで確認し、基質残存の認められる場合には蔗糖1gを追加し、加水分解反応を終了させる。反応液を酢酸エチルで抽出し、粗生成物が得られる。

なお、A法およびB法において微生物の培養に供しうる培地は、微生物の旺盛な生育が見られるものであれば全て本目的を達しうる。これらの培地には天然培地、半合成培地、合成培地

リパーゼ（Triacylglycerol acylhydrolase, EC 3.1.1.3, 例えば *Aspergillus oryzae* または *Aspergillus niger* 由来の市販品）

アミノアシラーゼ（N-Amino-acid aminohydrolase, EC 3.5.1.14, 例えば *Aspergillus* 属の糸状菌より調製された市販品）

などの酵素である。また、精製されたこれら標品のかわりに、市販品として安価に入手可能な粗精製品を用いることでも目的を達しうる。例えばタカジアスターゼOは *Aspergillus oryzae* 由来の粗酵素標品で、リパーゼを含んでいるので精製標品のリパーゼのかわりに用いることができる。

酵素を用いる方法は、微生物菌体による方法に比べて培養のための装設や操作が不要であり、反応時に一次（加水分解）反応以外の反応がほとんど起こらず、微生物菌体由来の夾雑物もないため目的物質の抽出精製が容易である点などの利点がある。

例えば、ブタ肝臓エステラーゼ（PLE）500単

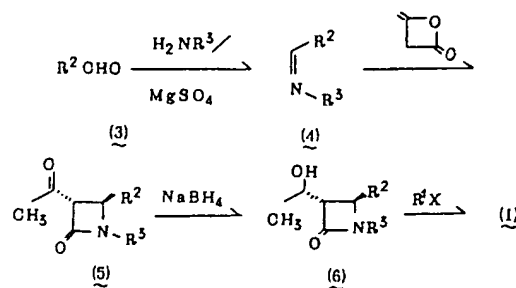
位を pH 8.0 の緩衝液 (例えば磷酸緩衝液) 50 ml に溶かし、水とよく混和する溶媒 (例えばアルコール、ジメチルホルムアミドなど) 少量に溶かした適量の基質を添加し、攪拌しながら 35℃ にて 2 ~ 24 時間反応させる。反応の経時変化を TLC で確認し、反応終了後、反応液を酢酸エチルなどの溶媒で抽出し、粗生物が得られる。

基質は溶媒に溶かして添加するほか、直接投入する方法もある。いずれにおいても、必要に応じて 0.01 ~ 0.1 % の界面活性剤 (例えば Triton X-100, Span80 など) や水を混和する有機溶媒 (例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトンなど) を適量添加することにより酵素反応をより効率的に行うことができる。

一般式 (2) (式中、 R^2 および R^3 は前述したものと同意義を示す) を有する化合物は、以下のようにして得られる一般式 (1) を有する化合物をアルコール、アセトンもしくはジメチルホルムアミドに溶かすか、または直接微生物の培地また

は酵素液に添加して、微生物反応においては A 法もしくは B 法により 1 ~ 4 日間、酵素法においては 2 ~ 24 時間反応させる。この間、TLC などにより化合物 (1) の化合物 (2) への変換を確認する。適当時間後、適当な溶媒、例えば酢酸エチル、エーテルなどの溶媒で抽出し、抽出物をカラムクロマトグラフィー、TLC、または再結晶法などにより、目的とする光学活性なアゼチジノン誘導体 (2) を分離精製する。

本発明の出発物質である化合物 (1) は特願昭 59-265962 号に開示された方法により得られる。すなわち Scheme 1 に従つて化合物 (3) から 4 工程で (1) が得られる

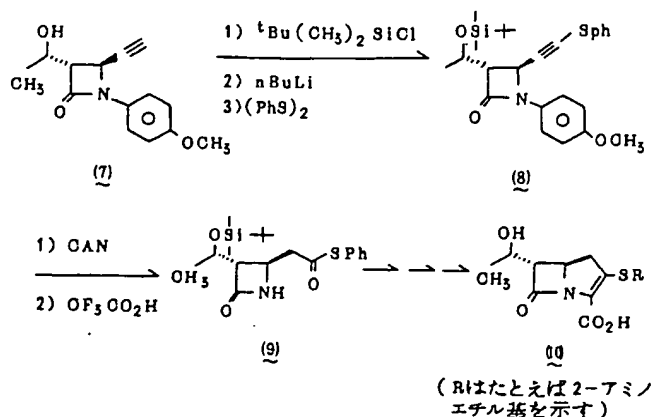


Scheme 1

式中 R^1 、 R^2 および R^3 は前述したものと同意義を示し、X はハロゲン原子などを示す。

化合物 (3) を脱水剤の存在下アミンと反応させることによりシッフの塩基 (4) ができる。これとジケテンの反応により化合物 (5) が得られる。これを還元し化合物 (6) としてこれをアシル化することにより化合物 (1) が得られる。

本発明によつて得られる化合物は Scheme 2 に従つてカルバベネムへ導くことができる。

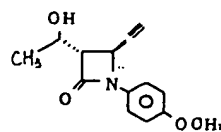
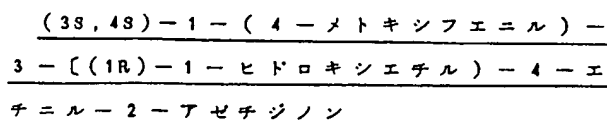


Scheme 2

すなわち化合物 (7) の水酸基を保護しついでアセチレンのチオフェニル化をすると化合物 (8) が得られる。化合物 (8) の窒素原子の保護基を T Fukuyama 等 (J. Am. Chem. Soc. 102 2122 (1980)) の方法に従つて除去しついで特開昭 60-19763 号の方法により化合物 (9) が得られる。化合物 (9) からカルバベネム (10) へ導く方法は特開昭 59-46265 号及び特開昭 59-51286 号に示されている。

つぎに実施例および参考例をあげて本発明を説明する。

実施例 1



dl - 3, 4 - トランス - 1 - (4-メトキシフェニル) - 3α - [(1R*) - 1 - アセトキシエチル]

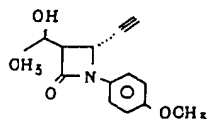
—4—エチニル—2—アゼチジノン (60mg) を *Pichia farinosa* SANK 58062 (IAM 4303) と共に B 法により 30℃ で 24 時間振とう培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生績体 (76mg) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1、U.V ランプ検出、 $R_f = 0.32$) により精製すると目的化合物 21mg が得られた。

$$[\alpha]_D^{24} -135^\circ (C=1, CHCl_3)$$

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.27 (3H, d, $J=6$ Hz), 2.55 (1H, d, $J=2$ Hz), 3.38 (1H, dd, $J=2$ 及び 4 Hz), 3.75 (3H, s), 4.1~4.5 (1H, m), 4.60 (1H, t, $J=2$ Hz), 6.75~7.60 (4H, A₂B₂ 型)

実施例 2

(3R, 4R) — 1 — (4—メトキシフェニル) — 3 — [(1R)—ヒドロキシエチル] — 4 — エチニル — 2 — アゼチジノン



dl-3, 4—トランス—1—(4—メトキシフェニル)—3 α —[(1R*)—1—ベンゾイルオキシエチル]—4—エチニル—2—アゼチジノン (500mg) を *Bacillus subtilis* SANK 76759 (IAM 1069) と共に A 法により 28℃ で 24 時間振とう培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生績体 (518mg) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製すると目的化合物 148mg が得られた。このものをエーテルから再結晶を行った。

$$[\alpha]_D^{24} -200^\circ (C=1, CHCl_3)$$

mp 133°

NMR は実施例 1 で得られた化合物のそれと一致した。

実施例 4

(3S, 4S) — 1 — (4—メトキシフェニル) — 3 — [(1R)—ヒドロキシエチル] — 4 — エチニル — 2 — アゼチジノン

dl-3, 4—トランス—1—(4—メトキシフェニル)—3 α —[(1R*)—1—アセトキシエチル]—4—エチニル—2—アゼチジノン (60mg) を実施例 1 と同様に反応、処理すると目的化合物 13mg が得られた。

$$R_f = 0.32 (シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1)$$

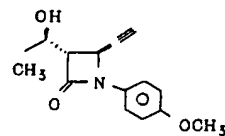
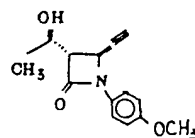
$$[\alpha]_D^{24} +77^\circ (C=1, CHCl_3)$$

mp 96~105°

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.37 (3H, d, $J=6$ Hz), 2.55 (1H, d, $J=2$ Hz), 3.40 (1H, dd, $J=2, 4$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.9~4.4 (1H, m), 4.45 (1H, t, $J=2$ Hz), 6.75~7.6 (4H, A₂B₂)

実施例 3

(3S, 4S) — 1 — (4—メトキシフェニル) — 3 — [(1R)—1—ヒドロキシエチル] — 4 — エチニル — 2 — アゼチジノン



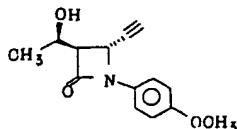
dl-3, 4—トランス—1—(4—メトキシフェニル)—3 α —[(1R*)—1—ベンゾイルオキシエチル]—4—エチニル—2—アゼチジノン (120mg) を *Aspergillus niger* SANK 13658 (ATCC 9142) と共に A 法により 28℃ で 48 時間振とう培養する。培養液を酢酸エチル抽出して得られる粗生績体 (108mg) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製すると目的化合物 21mg が得られた。

$$[\alpha]_D^{24} -87^\circ (C=1, CHCl_3)$$

NMR は実施例 1 で得られた化合物のそれと一致した。

実施例 5.

(3R , 4R) - 1 - (4 - メトキシフェニル)
- 3 [(1R) - ヒドロキシエチル] - 4 - エ
チニル - 2 - アゼチジノン



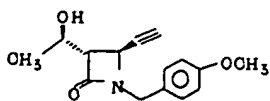
dl - 3, 4 - トランス - 1 - (4 - メトキシフ
エニル) - 3α - [(1R*) - 1 - ベンゾイル
オキシエチル] - 4 - エチニル - 2 - アゼチジ
ノン (128 ㎎) を *Bacillus subtilis* SANK 76569
(IAM 1069) と共に A 法により 28℃ で 36 時
間振とう培養する。培養液を酢酸エチル抽出し
て得られる粗生剤体 (219 ㎎) をシリカゲル薄
層クロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸
エチル = 1/1) により精製すると目的物 18 ㎎
が得られた。このものをエーテルにより再結晶
を行った。

$[\alpha]_D^{24} + 17.0^\circ$ (C=1, CHCl_3)

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.24 (3H, d, J=6Hz),
2.39 (1H, d, J=2Hz), 3.22 (1H, dd,
J=2, 5Hz), 3.70 (3H, s), 3.9~4.4
(1H, m), 3.95 (1H, d, J=15Hz),
4.59 (1H, d, J=15Hz), 6.70~7.25 (4H,
 A_2B_2 型)

実施例 7.

(3S , 4S) - 1 - (4 - メトキシベンジル)
- 3 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4
- エチニル - 2 - アゼチジノン

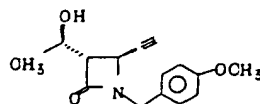


dl - 3, 4 - トランス - 1 - (4 - メトキシ
ベンジル) - 3α - [(1R*) - 1 - ホルミルオ
キシエチル] - 4 - エチニル - 2 - アゼチジ
ノン (188 ㎎) を *Pichia farinosa* SANK 58062
(IAM 4303) と共に B 法により 28℃ で 48 時
間振とう培養する。培養液を酢酸エチルで抽出

mp 128°

実施例 6.

(3S , 4S) - 1 - (4 - メトキシベンジル)
- 3 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4
- エチニル - 2 - アゼチジノン



dl - 3, 4 - トランス - 1 - (4 - メトキシベ
ンジル) - 3α - [(1R*) - 1 - ベンゾイル
オキシエチル] - 4 - エチニル - 2 - アゼチジ
ノン (80 ㎎) を *Bacillus subtilis* SANK 76759
と共に A 法により 28℃ で 48 時間振とう培養す
る。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗
生剤体 (164 ㎎) をシリカゲル薄層クロマトグ
ラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル = 1/1,
UV ランプ検出, $R_f=0.22$) により精製すると目
的化合物 10 ㎎ が得られた。

$[\alpha]_D^{25} - 19.5^\circ$ (C=1, CHCl_3)

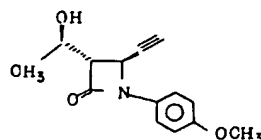
して得られる粗生剤体 (179 ㎎) をシリカゲル
薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢
酸エチル = 1/1) により精製すると 目的化合
物 13 ㎎ が得られた。

$[\alpha]_D^{24} - 8^\circ$ (C=1, CHCl_3)

NMR は実施例 6 で得られた化合物のそれと一
致した。

実施例 8.

(3S , 4S) - 1 - (4 - メトキシフェニル)
- 3 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4
- エチニル - 2 - アゼチジノン



dl - 3, 4 - トランス - 1 - (4 - メトキシフ
エニル) - 3α - [(1R*) - 1 - ホルミルオ
キシエチル] - 4 - エチニル - 2 - アゼチジ
ノン (38 ㎎) を *Pichia farinosa* SANK 58062 (IAM
4303) と共に B 法により 28℃ で 48 時間 振と

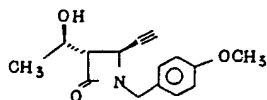
う培養する。培養液を実施例1と同様に処理すると目的化合物5が得られた。

$[\alpha]_D^{24} -120^\circ$ (C=0.5, CHCl_3)

NMRは実施例1で得られた化合物のそれと一致した。

実施例9.

(3S, 4S) - 1 - (4-メトキシベンジル) - 3 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - エチニル - 2 - アゼチジノン



dl - 3, 4 - トランス - 1 - (4-メトキシベンジル) - 3α - [(1R*) - 1 - アセトキシエチル] - 4 - エチニル - 2 - アゼチジノン (31 町) を *Pichia farinosa* SANK 58062 (IAM 4303) と共にA法により28℃で48時間培養する。培養液を実施例6と同様に処理すると目的化合物4が得られた。

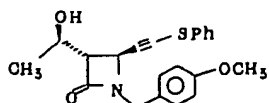
$[\alpha]_D^{24} -16^\circ$ (C=0.4, CHCl_3)

$[\alpha]_D^{24} -123^\circ$ (C=1, CHCl_3)

NMR (ODCl_3) δ_{ppm} : 1.35 (3H, d, J=6Hz), ~2.25 (1H, s), 3.41 (1H, dd, J=6, 2.5Hz), 3.71 (3H, s), 4.28 (1H, q, J=6Hz), 4.75 (1H, d, J=2.5Hz), 6.6 ~ 7.6 (9H, m)

実施例11.

(3S, 4S) - 1 - (4-メトキシベンジル) - 3 [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - フェニルチオエチニル - 2 - アゼチジノン

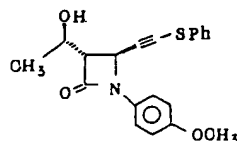


dl - 3, 4 - トランス - 1 - (4-メトキシベンジル) - 3α - [(1R*) - 1 - ベンゾイルオキシエチル] - 4 - フェニルチオエチニル - 2 - アゼチジノン (160 町) を *Bacillus subtilis* SANK 76759 (IAM 1069) と共に1日おきに1%のブルコースを添加しながらA法に

NMRは実施例6で得られた化合物のそれと一致した。

実施例10.

(3S, 4S) - 1 - (4-メトキシフェニル) - 3 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - フェニルチオエチニル - 2 - アゼチジノン



dl - 3, 4 - トランス - 1 - (4-メトキシフェニル) - 3α - [(1R*) - 1 - ベンゾイルオキシエチル] - 4 - フェニルチオエチニル - 2 - アゼチジノン (110 町) を *Bacillus subtilis* SANK 76759 (IAM 1069) と共にA法により28℃で3日間培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生液体 (138 町) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1, $R_f \approx 0.5$) により精製すると目的化合物22が得られた。

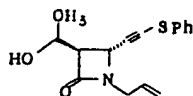
より28℃で4日間培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生液体 (92 町) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1, UVランプ検出, $R_f \approx 0.4$) により精製すると目的化合物13が得られた。

$[\alpha]_D^{24} -54^\circ$ (C=1, CHCl_3)

NMR (ODCl_3) δ_{ppm} : 1.28 (3H, d, J=6.5 Hz), ~2.4 (1H, s), 3.71 (3H, s), 3.30 (1H, dd, J=4, 2Hz), 4.07 (1H, d, J=15Hz), 4.60 (1H, d, J=15Hz), 4.0 ~ 4.3 (1H, m), 4.28 (1H, d, J=2Hz), 6.7 ~ 7.5 (9H, m)

実施例12

(3R, 4R) - 1 - アリル - 3 - [(1S) - ヒドロキシエチル] - 4 - フェニルチオエチニル - 2 - アゼチジノン



dl-3,4-トランス-1-アシル-3α-[(1R*)-1-ベンゾイルオキシエチル]-4-フェニルチオエチニル-2-アゼチジノン (520 ㎎) を *Bacillus subtilis* SANK 76759 (IAM 1069) と共に A 法により 28℃ で 3 日間培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生液体 (250 ㎎) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1, $R_f \approx 0.4$) により精製すると目的化合物 43 ㎎ が得られた。

$$[\alpha]_D^{24} -3^\circ \quad (C=1, \text{CHCl}_3)$$

NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.29 (3H, d, $J=6\text{Hz}$),

3.31 (1H, dd, $J=2.5, 5\text{Hz}$), 3.4~4.4

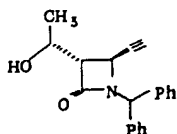
(2H, m), 4.47 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$),

4.9~6.0 (4H, m), 7.1~7.5 (5H, m)

実施例 13

(3B, 4B)-1-ベンツヒドリル-3-
[(1R)-ヒドロキシエチル]-4-エチニ
ル-2-アゼチジノン

-2-アゼチジノン



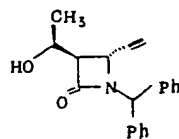
dl-3,4-トランス-1-ベンツヒドリル-3α-[(1R*)-1-ベンゾイルオキシエチル]-4-エチニルアゼチジノン (40 ㎎) を *Bacillus subtilis* SANK 76759 (IAM 1069) と共に 28℃ で 3 日間培養する。培養液を実施例 13 と同様に処理すると目的化合物 10 ㎎ が得られた。

$$[\alpha]_D^{24} -52^\circ \quad (C=1, \text{CHCl}_3)$$

NMR は参考例 6 で得られた S* 化合物のそれと一致した。

実施例 15

(3S, 4S)-1-ベンツヒドリル-3-
[(1R)-ヒドロキシエチル]-4-フェニル
チオエチニル-2-アゼチジノン



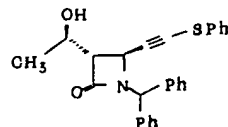
dl-3,4-トランス-1-ベンツヒドリル-3α-[(1R*)-1-ベンゾイルオキシエチル]-4-エチニル-2-アゼチジノン (90 ㎎) を *Bacillus subtilis* SANK 76759 (IAM 1069) と共に A 法により 28℃ で 3 日間培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生液体 (110 ㎎) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1, $R_f \approx 0.35$) により精製すると目的化合物 9.4 ㎎ が得られた。

$$[\alpha]_D +28^\circ \quad (C=0.94, \text{CHCl}_3)$$

NMR は参考例 6 で得られた化合物のそれと一致した。

実施例 14

(3S, 4S)-1-ベンツヒドリル-3-
[(1R)-ヒドロキシエチル]-4-エチニル



dl-3,4-トランス-1-ベンツヒドリル-3α-[(1R*)-1-ベンゾイルオキシエチル]-4-フェニルチオエチニル-2-アゼチジノン (160 ㎎) を実施例 13 と同様に培養。処理すると目的化合物 6.5 ㎎ が得られた。

$$[\alpha]_D -13^\circ \quad (C=0.65, \text{CHCl}_3)$$

NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$),

~2.8 (1H, s), 3.35 (1H, dd, $J=3,$

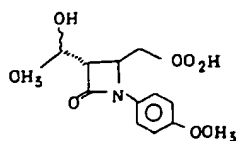
5Hz), 4.2 (1H, m), 4.34 (1H, d,

$J=3\text{Hz}$), 6.04 (1H, s), 7.2~7.4

(15H, m)

実施例 16

3,4-トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3α-(1-ヒドロキシエチル)-4-
カルボキシメチル-2-アゼチジノン

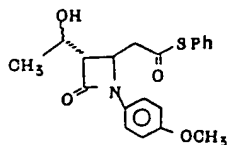


dl-3,4-トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3α-(1-ベンゾイルオキシエチル)-4-カルボキシメチル-2-アゼチジノン 50 ㎎を *Bacillus subtilis* SANK 76759 (IAM 1069) と共に A 法により 36 時間振とう培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生液体 (50 ㎎) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/5, $R_f \approx 0.1$, UV ランプ検出) により精製すると光学活性な目的化合物 5 ㎎が得られた。

実施例 17.

3,4-トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3α-(1-ヒドロキシエチル)-4-ベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン

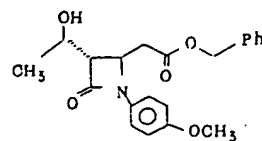
フェニルチオカルボニルメチル-2-アゼチジノン



dl-3,4-トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3α-(1-ベンゾイルオキシエチル)-4-フェニルチオカルボニルメチル-2-アゼチジノン 20 ㎎を *Bacillus subtilis* SANK 76759 と共に A 法により 36 時間培養する。培養液を酢酸エチル抽出して得られる粗生液体 25 ㎎をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1, $R_f \approx 0.4$, UV ランプ検出) により精製すると光学活性な目的化合物 5 ㎎が得られた。

実施例 19.

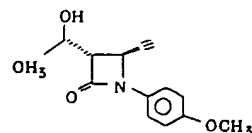
(3S, 4S)-1-(4-メトキシフェニル)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-エチニル-2-アゼチジノン



dl-3,4-トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3α-(1-ベンゾイルオキシエチル)-4-カルボキシメチル-2-アゼチジノン 80 ㎎を N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸水素ナトリウムの存在下ベンジルブロマイドと常法に従って反応、処理するとベンジルエステル体 90 ㎎が得られる。この化合物 90 ㎎を *Bacillus subtilis* SANK 76759 と共に A 法により培養する。培養液を酢酸エチル抽出して得られる粗生液体 (98 ㎎) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1, $R_f \approx 0.5$, UV ランプ検出) により精製すると光学活性な目的化合物 20 ㎎が得られた。

実施例 18.

3,4-トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3α-(1-ヒドロキシエチル)-4-



アミノアシラーゼ (*N*-Acylaminoacid aminohydrolase E0 3.5.1.14) 500 単位を 5μg/ml の塩化コバルトを含む蒸留水またはリン酸緩衝液 (PH 7.0) 50 ml に溶かす。これに dl-3,4-トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3α-[(1R*)-アセトキシエチル]-4-エチニル-2-アゼチジノン 49 ㎎を 0.05 % の Triton 100 とともに加える。この溶液を 30℃ で 2 日間攪拌する。反応液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生液体を実施例 1 と同様に処理すると目的化合物 10 ㎎が得られた。

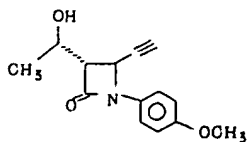
$[\alpha]_D^{22} -40^\circ$ ($D=1$, $OHOL_3$)

NMR は実施例 1 で得られた化合物のそれと一致した。

実施例 20.

(3S, 4S)-1-(4-メトキシフェニル)-

3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-
4-エチニル-2-アゼチジノン



ブタ肝臓由来のエステラーゼ (Carboxylic-ester hydrolase EC 3.1.1.1) 500 単位を 0.1 M リン酸緩衝液 (PH7.0) に溶かし、これに dl-3,4-トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3α-[(1R*)-1-アセトキシエチル]-4-エチニル-2-アゼチジノン 60 mg を加え、ついでアセトンを加えアセトンの 5% 水溶液とする。この溶液を 35℃ で 1 日間 攪拌する。反応液を実施例 1 と同様に処理すると目的化合物 12 mg が得られた。

$[\alpha]_D^{22} -85^\circ$ (C=1, CHCl₃)

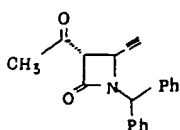
NMR は実施例 1 で得られた化合物のそれと一致した。

4.24 (1H, d, J=2Hz), 4.54 (1H, t, J=2Hz), 4.95 ~ 6.15 (3H, m)

IR (Liq.) cm⁻¹: 1760, 1712, 2110

参考例 2

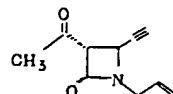
dl-1-ベンツヒドリル-3-アセチル-
4-エチニル-2-アゼチジノン



プロバルギルアルデヒド 1 g を無水ベンゼン 20 ml に溶解し、2.82 g のベンツヒドリルアミン及び無水硫酸マグネシウム 2 g を加え 20 分間攪拌。ろ過後、溶媒を留去し、残渣を無水塩化メチレン 30 ml に溶解し、1.57 g のイミダゾールを加え窒素雰囲気下 -20℃ に冷却する。ついで 1.76 ml のジケテンを -20℃ ~ -10℃ で加え、ゆつくりと反応温度を 15℃ とする (約 1.5 時間)。20 ml の塩化メチレンを加え、反応液を水洗し、抽出液を無水硫酸マグネシウムにて

参考例 1

dl-1-アリル-3-アセチル-4-エチ-
ニル-2-アゼチジノン



プロバルギルアルデヒド 1 g を塩化メチレン 20 ml に溶解し、0.87 ml のアリルアミン及び無水硫酸マグネシウム 4 g を加え、20℃ で 20 分間攪拌。ろ過後、ろ液にイミダゾール 1.56 g を加えて、窒素雰囲気下 -20℃ とし、ついでジケテン 1.76 ml を同温にて加える。

約 1.5 時間かけて反応温度を 20℃ にする。反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥。溶媒留去後、残渣をシリカゲルラビット・クロマトグラフィー (塩化メチレン) に付し、R_f = 0.4 辺の目的化合物 691 mg を得た。

Bp 95 ~ 105°/0.03 mm Hg (油浴温度)

NMR (CDCl₃) δ: 2.28 (3H, s), 2.56

(1H, d, J=2Hz), 2.3 ~ 4.3 (2H),

乾燥。溶媒留去後、残渣をシリカゲルラビット・クロマトグラフィー (シクロヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) により精製すると目的化合物 3.2 g が得られた。

R_f = 0.35 (シクロヘキサン: 酢酸エチル = 2:1)

NMR (CDCl₃) δ: 2.21 (3H, s), 2.32

(1H, d, J=2Hz), 4.22 (1H, J=2Hz),

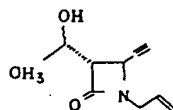
4.45 (1H, t, J=2Hz), 5.86 (1H, s),

7.28 (10H, s)

IR (Liq.) cm⁻¹: 2120, 1760, 1720

参考例 3

dl-3,4-トランス-1-アリル-3α-
(1-ヒドロキシエチル)-4-エチニル-2-
アゼチジノン



dl-1-アリル-3-アセチル-4-エチ

ニル-2-アゼチジノン 400 ㊦をメタノール 5 ml に溶解し、氷冷下 86 ㊦の NaBH₄ をゆつくり加え、同温にて 20 分間撹拌後酢酸エチルを加え希塩酸水を加え、有機層を水洗 3 回、無水 MgSO₄ にて乾燥後溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルラビッドクロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1, R_f = 0.3 近辺）により目的化合物 300 ㊦が得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (1.25H, d, J=6.5), 1.29 (1.75H, d, J=6.5Hz), 2.45 (1H, m), 3.0 ~ 3.8 (4H, m), 3.8 ~ 4.3 (3H, m), 6.1 (3H, m),

NMR の 1.25 と 1.29 のシグナルの比から R*/s* = 1/1.4 であることが明らかとなつた。

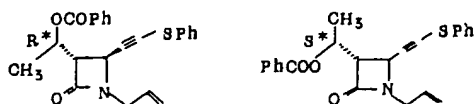
なお本反応を NaBH₄ の代りに K-セレクトライドを用いても同様な結果が得られた。

参考例 4

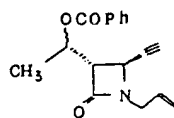
dl-3,4-トランス-1-アリル-3α-(1-ベンゾイルオキシエチル)-4-エチニル-2-アゼチジノン

参考例 5

dl-3,4-トランス-1-アリル-3α-((1R*)-ベンゾイルオキシエチル)-4-フエニルチオエチニル-2-アゼチジノン および dl-3,4-トランス-1-アリル-3α-((1S*)-ベンゾイルオキシエチル)-4-フエニルチオエチニル-2-アゼチジノン



ヘキサメチルジシラザン 626 ㊦をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、氷冷下 n-ブチルリチウムヘキサン液 (1.62 m モル/ml) 2.4 ml を加える。そのまゝ 30 分間撹拌後 -78℃ に冷却する。この溶液に参考例 4 で合成したベンゾイル体 (R*, s* のまざり) 917 ㊦の 10 ml テトラヒドロフラン溶液を加え、更に -78℃ にて一時間撹拌する。ついで、J. Am. Chem. Soc., 99, 4405 (1977) の方法で合成したフエニルベンゼ



参考例 3 により得た s* : R* = 1.4 : 1 の混合物のアルコール体 800 ㊦を 20 ml の無水テトラヒドロフランに溶解し、トリフェニルホスフィン 234 ㊦及び安息香酸 1 ㊦を加える。この溶液に室温にてアソジカルボン酸ジエチル 933 ㊦を加え、そのまゝ 30 分間撹拌。酢酸エチルを加え水洗 2 回、MgSO₄ にて乾燥。溶媒留去後シリカゲルラビッドクロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1）により精製すると目的化合物 917 ㊦が得られた。

NMR (ODCl₃) δ : 1.50 (1.25H, d, J=6.5Hz), 1.54 (1.75H, d, J=6.5Hz), 2.54 (1H), 3.3 ~ 3.8 (3H, m), 3.9 ~ 4.4 (3H, m), 4.9 ~ 6.1 (3H, m), 7.2 ~ 7.6 (3H, m), 7.8 ~ 8.1 (2H, m)

NMR の 1.50 と 1.54 のシグナルの比から R*/s* = 1/1.4 であることが明らかとなつた。

ンチオスルホネート (φSSO₂φ) 972 ㊦の 10 ml テトラヒドロフラン溶液を加える。-78℃ にて一時間撹拌。酢酸エチルを加えついで塩化アンモニウム水を加える。酢酸エチルにて抽出後、抽出液を飽和食塩水にて水洗。MgSO₄ にて乾燥、溶媒留去後シリカゲルラビッドクロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1）により精製し目的の R* 体 520 ㊦および s* 体 200 ㊦が得られた。

R* 体：油状物質, R_f = 0.23 (塩化メチレン)

NMR (ODCl₃) δ : 1.52 (CH₃, d, J=6.5Hz), 3.54 (1H, d, d, J=6.5, 2.5Hz), 3.6 ~ 4.4 (2H, m), 4.51 (1H, d, J=2.5Hz), 5.0 ~ 6.0 (4H, m), 7.1 ~ 7.6 (8H, m), 7.9 ~ 8.2 (2H, m)

IR (Liquid) cm⁻¹ : 1760, 1720

s* 体：mp 70 ~ 1℃ R_f = 0.31 (塩化メチレン)

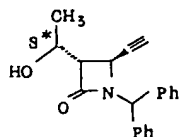
NMR (ODCl₃) δ : 1.55 (CH₃, d, J=6.5Hz), 3.3 ~ 4.1 (3H, m), 4.29 (1H, d, J=

25Hz), 4.9 ~ 6.1 (4H, m), 7.1 ~ 7.6 (8H, m), 7.9 ~ 8.2 (2H, m)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1760, 1720

参考例 6.

dl-3,4-トランス-1-ペンツヒドリル
-3 α -[(1S*)-1-ヒドロキシエチル]-
4-エチニル-2-アゼチジノン



参考例 2 の dl-1-ペンツヒドリル-3-アセチル-4-エチニル-2-アゼチジノン 1.8 g を 30 ml のメタノールに溶解し、-20℃にて NaBH_4 250 mg を加え同温にて 5 分間撹拌。希塩酸水及び酢酸エチルを加え、生成物を酢酸エチル抽出。水洗後、 MgSO_4 にて乾燥。溶媒留去後、シリカゲルラビットクロマトグラフィー（シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1）により精製すると目的化合物 1.7 g が得られた。

参考例 6 で得た R^* 及び S^* のまざりのアルコール体 1 g をピリジン 5 ml 及び無水酢酸 5 ml に溶解し 15 時間放置。酢酸エチルエステルを加え、希塩酸水、及び飽和食塩水にて洗滌後、溶媒留去。残渣をシリカゲルラビットクロマトグラフィー（塩化メチレン：酢酸エチル=40:1）により精製すると目的の S^* 体 400 mg および R^* 体 250 mg が得られた。

S^* 体: mp 123°,

$\text{R}_f=0.64$ (塩化メチレン：酢酸エチル=20:1)

NMR (ODCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1.88 (CH_3 , s), 2.40 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 3.40 (1H, t, $J=2.5\text{Hz}$), 3.74 (1H, t, $J=2.5\text{Hz}$), 5.13 (1H, dq, $J=6.5, 3\text{Hz}$), 5.92 (1H, s), 7.28 (10H, s)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1770, 1735, 1600

R^* 体: 油状物

$\text{R}_f=0.45$ (塩化メチレン：酢酸エチル=20:1)

NMR (ODCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J=6\text{Hz}$),

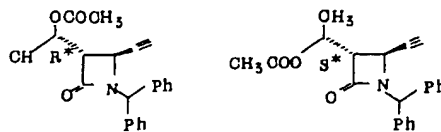
これをジエチルエーテルから再結晶すると目的化合物 600 mg が結晶として得られた。

mp 105°

NMR (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.32 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 3.26 (1H, dd, $J=5, 2.5\text{Hz}$), 3.89 (1H, t, $J=2.5\text{Hz}$), 3.8 ~ 4.2 (1H, m), 5.93 (1H, s), 7.1 ~ 7.4 (10H, m)

参考例 7.

dl-3,4-トランス-1-ペンツヒドリル
-3 α -[(1R*)-アセトキシエチル]-4
-エチニル-2-アゼチジノン および dl-3,4
-トランス-1-ペンツヒドリル-3 α -[(1S*)
-1-アセトキシエチル]-4-エチニ
ル-2-アゼチジノン

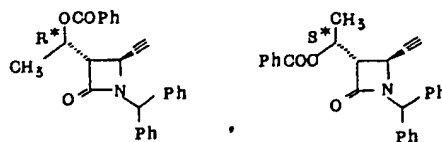


1.92 (3H, s), 2.38 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 3.36 (1H, dd, $J=2.5, 5.5\text{Hz}$), 4.01 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 5.14 (1H, q, $J=5.5\text{Hz}$), 5.92 (1H, s), 7.28 (10H, s)

IR (Liq.) cm^{-1} : 1770, 1740

参考例 8.

dl-3,4-トランス-1-ペンツヒドリル
-3 α -[(1R*)-1-ベンゾイルオキシエ
チル]-4-エチニル-2-アゼチジノン およ
び dl-3,4-トランス-1-ペンツヒドリル
-3 α -[(1S*)-1-ベンゾイルオキシエ
チル]-4-エチニル-2-アゼチジノン



参考例 8 で得た 592 mg のアルコール体 (R^* 及び S^* のまざり) を、10 ml のテトラヒドロフランに溶解し、1.05 g のトリフェニルホスフィ

ン及び440 ㉞の安息香酸を加える。

この溶液に氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル417 ㉞を加え、氷冷剤をとりのぞきそのまゝ10 分間撹拌。酢酸エチルを加え、水洗3 回。 MgSO_4 にて乾燥後溶媒留去し、残渣をシリカゲルラビッドクロマトグラフィー(シクロヘキサン：酢酸エチル=10：1)により精製すると目的の R^* 体348 ㉞および S^* 体117 ㉞が得られた。

R^* 体：mp 111°

NMR (ODCl_3) δ : 1.45 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.40 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 3.55 (1H, dd, $J=2.5$ 及び 6Hz), 4.15 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 5.41 (1H, q, $J=6\text{Hz}$), 5.94 (1H, s), 7.1 ~ 7.5 (13H, m), 7.7 ~ 7.95 (2H, m)

S^* 体：油状物

NMR (ODCl_3) δ : 1.50 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.38 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 3.55 (1H, t, $J=2.5\text{Hz}$), 3.86 (1H, t, $J=2.5\text{Hz}$),

参考例8で合成した R^* のベンゾイル体348 ㉞のテトラヒドロフラン溶液を加える。1 時間-78℃で撹拌後270 ㉞のフェニルベンゼンチオスホネートを加え、-78℃にて30 分撹拌後、酢酸エチルついで塩化アンモニウム水溶液を加える。有機層を水洗後 MgSO_4 にて乾燥。溶媒留去後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(シクロヘキサン：酢酸エチル=5：1)により精製すると目的の R^* 体370 ㉞が得られた。

NMR (ODCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.61 (1H, dd, $J=2.5, 6\text{Hz}$), 4.42 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 5.50 (1H, q, $J=6\text{Hz}$), 6.06 (1H, s), 7.15 ~ 7.7 (13H, m), 7.8 ~ 8.0 (2H, m)

IR (Liquid) cm^{-1} : 1760, 1720, 1600, 1580

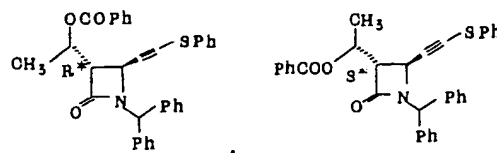
参考例8で得られた S^* ベンゾイル体86 ㉞を用いて R^* ベンゾイル体の場合と同様に反応。処理すると目的の S^* 体90 ㉞が得られた。

NMR (ODCl_3) δ : 1.53 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.60 (1H, t, $J=2.5\text{Hz}$), 4.11 (1H, d,

5.44 (1H, dq, $J=6, 2.5\text{Hz}$), 5.90 (1H, s), 7.1 ~ 7.5 (13H, m), 7.7 ~ 7.96 (2H, m)

参考例9.

dℓ - 3,4 - トランス - 1 - ベンツヒドリル - 3α - [(1 R^*) - ベンゾイルオキシエチル] - 4 - フェニルチオエチニル - 2 - アゼチジノン
ンおよび dℓ - 3,4 - トランス - 1 - ベンツヒドリル - 3α - [(1 S^*) - 1 - ベンゾイルオキシエチル] - 4 - フェニルチオエチニル - 2 - アゼチジノン

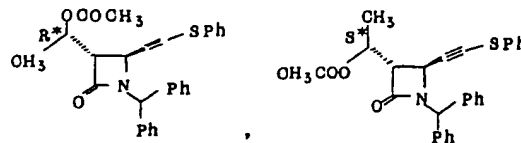


ヘキサメチルジシラザン0.22 mlを無水テトラヒドロフラン10 mlに溶解し、0.56 mlのn-ブチルリチウムヘキサン液(1.62 mmol/ml)を加え、30 分間氷冷下撹拌する。-78℃に冷却し、

$J=2.5\text{Hz}$), 5.54 (1H, dq, $J=6.5, 2.5\text{Hz}$), 6.03 (1H, s), 7.1 ~ 7.6 (13H, m), 7.8 ~ 8.1 (2H, m)

参考例10.

dℓ - 3,4 - トランス - 1 - ベンツヒドリル - 3α - [(1 R^*) - 1 - アセトキシエチル] - 4 - フェニルチオエチニル - 2 - アゼチジノン
および dℓ - 3,4 - トランス - 1 - ベンツヒドリル - 3α - [(1 S^*) - 1 - アセトキシエチル] - 4 - フェニルチオエチニル - 2 - アゼチジノン



参考例7で得られた R^* 体82 ㉞を用いて参考例9と同様に反応、処理すると目的の R^* 体95 ㉞が得られた。

mp 120°

$\text{R}_f=0.41$ (塩化メチレン：酢酸エチル=20：1)

NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, d, J=6Hz),
1.93 (3H, s), 3.39 (1H, dd, J=2.5,
6Hz), 4.20 (1H, d, J=2.5Hz),
5.16 (1H, q, J=6Hz), 5.97 (1H, m),
7.0 ~ 7.4 (15H, m)

参考例 7 で得られた s* 体 140 ㎎ を用いて 参
考例 9 と同様に反応、処理すると目的の s* 体
110 ㎎ が得られた。

R_f = 0.48 (塩化メチレン : 酢酸エチル = 20 : 1)
NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, d, J=6Hz),
1.92 (3H, s), 3.45 (1H, t, J=2.5Hz),
3.99 (1H, d, J=2.5Hz), 5.15 (1H, d, q
J=6, 3Hz), 5.99 (1H, s), 7.1 ~ 7.5
(15H, m)

参考例 11.

dl - 3,4 - トランス - 1 - (4 - メトキシ
フェニル) - 3α - [(1s*) - 1 - アセトキ
シエチル] - 4 - エチニル - 2 - アゼチジノン
および dl - 3,4 - トランス - 1 - (4 - メト
キシフェニル) - 3α - [(1R*) - 1 - アセ

NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (3H, d, J=6.5Hz),
2.0 (3H, s), 2.55 (1H, d, J=2Hz),
3.57 (1H, dd, J=5, 2.5Hz), 3.76 (3H,
s), 4.31 (1H, t, J=2.5Hz), 5.30
(1H, dq, J=6.5, 5Hz), 6.7 ~ 7.6 (4H,
A₂B₂ 型)

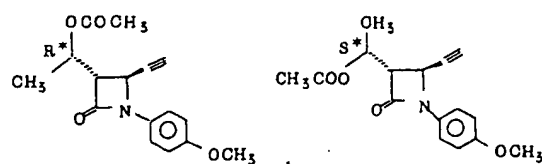
R* 体 : R_f = 0.26 (塩化メチレン)

NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, J=6.5Hz),
2.0 (3H, s), 2.55 (1H, d, J=2Hz),
3.45 (1H, dd, J=6.5, 2Hz), 3.76 (3H,
s), 4.50 (1H, t, J=2Hz), 5.27 (1H,
q, J=6.5Hz), 6.7 ~ 7.6 (4H, A₂B₂ 型)

参考例 12

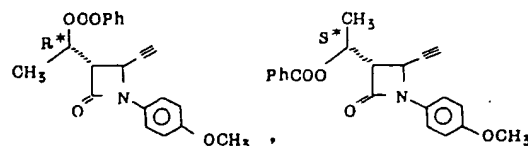
dl - 3,4 - トランス - 1 - (4 - メトキシ
フェニル) - 3α - [(1s*) - 1 - ベンゾイル オ
キシエチル] - 4 - エチニル - 2 - アゼチジノ
ンおよび dl - 3,4 - トランス - 1 - (4 - メ
トキシフェニル) - 3α - [(1R*) - 1 - ベ
ンゾイルオキシエチル] - 4 - エチニル - 2 -
アゼチジノン

トキシエチル] - 4 - エチニル - 2 - アゼチジ
ノン



参考例 1 および 2 の方法に準じて得られる dl
- 3,4 - トランス - 1 - (4 - メトキシフェニ
ル) - 3α - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 -
エチニル - 2 - アゼチジノン (特願昭 59-265962
の参考例 12 に記載) 270 ㎎ (R* と s* の 混 合
物) を ピリジン 300 ㎎ 及び 無水酢酸 300 ㎎ に 溶
解 し 15 時 間 室 温 に 放 置 。 氷 水 に あ け 、 酢 酸 エ
チ ル に て 抽 出 。 希 塩 酸 水 及 び 水 洗 後 MgSO₄ に て
乾 燥 。 溶 媒 留 去 後 残 渣 を シ リ カ ゲ ル ラ ビ ッ ト ク
ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (塩 化 メ チ レ ン) に よ り 精 製
す る と 目 的 の s* 体 85 ㎎ お よ び R* 体 180 ㎎ が
得 ら れ た 。

s* 体 : R_f = 0.34 (塩化メチレン)



参考例 1 および 2 の方法に準じて得られる dl
- 3,4 - トランス - 1 - (4 - メトキシフェニ
ル) - 3α - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 -
エチニル - 2 - アゼチジノン (特願昭 59-265962
号 の 参 考 例 12 に 記 載) を 分 別 再 結 晶 法 お よ び
母 液 の ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 す る と 1s*
- ヒ ド ロ キ シ エ チ ル 体 (再 結 晶 法) お よ び 1R*
- ヒ ド ロ キ シ エ チ ル 体 (ク ロ マ ト 法) が 得 ら れ
た 。

こゝに得られた 1s* - ヒドロキシエチル体
570 ㎎ を 無 水 テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン 20 ml に 溶 解 。
更 に ト リ フ エ ニ ル ホ ス フ ィ ン 1.1 g 及 び 安 息 香
酸 500 ㎎ を 加 え 、 氷 冷 下 700 ㎎ の ア ゾ ジ カ ル ボ
ン 酸 ジ エ チ ル を 加 え る 。 寒 剤 を の ぞ き 、 室 温 に
て 3 時 間 攪 拌 。 減 圧 下 溶 媒 を 留 去 し 、 残 渣 を シ
リ カ ゲ ル ラ ビ ッ ト ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (シ ク ロ

ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）により精製すると目的のR*体500mgが得られた。

mp 101°（エーテルから再結晶）

R_f＝0.5（塩化メチレン）

NMR（ODCl₃）δ：1.55（3H, d, J＝6.5Hz）, 2.55（1H, d, J＝2.5Hz）, 3.6（1H, dd, J＝6.5, 2.5Hz）, 3.70（3H, s）, 4.6（1H, t, J＝2.5Hz）, 5.46（1H, q, J＝6.5Hz）, 6.7～7.6（7H, m）, 7.8～8.0（2H, m）

IR（Nujol）cm⁻¹：3280, 2140, 1745, 1720, 1608, 1590

13*－ヒドロキシエチル体500mgを無水塩化メチレン中25当量のトリエチルアミン及び触媒量のジメチルアミノピリジンの存在下25当量の安息香酸クロリドと10時間～15時間反応させる。反応液に水を加え、有機層を分離する。有機層を希塩酸水にて二度洗滌後、水洗。MgSO₄にて乾燥後溶媒留去すると目的のS*体500mgが得られた。

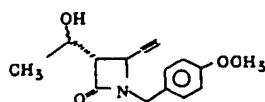
で氷冷下150mgのアゾジカルボン酸ジエチル150mgを加える。反応液を室温にて5時間攪拌後、溶媒留去し残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル＝2：1, R_f＝0.4）により精製すると目的化合物50mgが得られた。

mp 79℃（ジエチルエーテルから再結晶）

NMR（ODCl₃）δ：1.46（3H, d, J＝6.5Hz）, 2.54（1H, d, J＝2.5Hz）, 3.49（1H, dd, J＝6.5, 2.5Hz）, 3.74（3H, s）, 4.48（1H, t, J＝2.5Hz）, 5.38（1H, q, J＝6.5Hz）, 6.75～7.55（4H, A₂B₂型）, 7.98（1H, s）

参考例14

dl－3,4－トランス－1－（4－メトキシベンジル）－3α－（1－ヒドロキシエチル）－4－エチニル－2－アゼチジノン

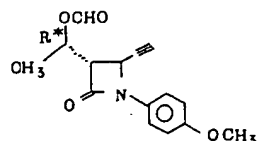


R_f＝0.61（塩化メチレン）

NMR（ODCl₃）δ：1.59（3H, d, J＝6.5Hz）, 2.55（1H, d, J＝2.5Hz）, ～3.7（1H, s）, 3.70（3H, s）, 4.38（1H, t, J＝2.5Hz）, 5.53（1H, d, q, J＝6.5, 3Hz）

参考例13

dl－3,4－トランス－1－（4－メトキシフェニル）－3α－〔（1R*）－ホルミルオキシエチル〕－4－エチニル－2－アゼチジノン



参考例12に示した方法で得られるdl－3,4－トランス－1－（4－メトキシフェニル）－3α－〔（1S*）－1－ヒドロキシエチル〕－4－エチニル－2－アゼチジノン100mgをテトラヒドロフラン3mlに溶解し、希酸70mg及びトリフェニルホスフィン230mgを加える。つい

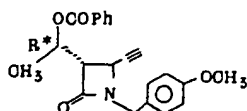
参考例1および2の方法に準じて合成されるdl－3,4－トランス－1－（4－メトキシベンジル）－3－アセチル－4－エチニル－2－アゼチジノン（特願昭59-265962の参考例4に記載）460mgをテトラヒドロフラン6ml及びメタノール3mlの混合液に溶解し、0℃にてNaBH₄ 60mgを加える。10分後酢酸エチルを加え、さらに希塩酸水を加える。有機層を分離し、水洗後、MgSO₄にて乾燥。溶媒留去後残渣をシリカゲルラビッドクロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル＝1：1, R_f＝0.3）により精製すると目的化合物460mgが得られた。

NMR（ODCl₃）δ：1.24（1H, d, J＝6.0Hz）, 1.28（2H, d, J＝6.5Hz）, 2.39（1H, d, J＝2Hz）, 3.70（3H, s）, 3.2～3.4（1H, m）, 3.7～4.2（2H, m）, 4.59（1H, d, J＝15Hz）, 6.70～7.25（4H, A₂B₂型）

1.24と1.28のシグナルの比からR*/S*＝1/2であることが明らかとなった。

参考例 15.

d,l-3,4-トランス-1-(4-メトキシ
ベンジル)-3 α -[(1R*)-1-ベンゾイ
ルオキシエチル]-4-エチニル-2-アゼチ
ジノン



参考例 14 で得られた化合物 (R* と S* の混合物) 3 g を 80 ml の無水テトラヒドロフランに溶解し、6 g のトリフェニルホスフィン及び 2.8 g の安息香酸を加える。氷冷下 2.41 g のアジカルボン酸ジエチルを加え、5 分間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え有機層を水洗、MgSO₄ で乾燥後、溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルラビッドクロマトグラフィー(シクロヘキサン:酢酸エチル=4:1)により精製すると R* と S* の混合物 2.35 g が得られた。

当該生成物は更にシリカゲル分取用薄層クロマトグラフィーにより、塩化メチレンを展開溶

0.71 ml のヘキサメチルジシラザンをテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、氷冷下 n-ブチルリチウムヘキサン液 2.1 ml (1.62 m モル/ml) を加え 30 分間攪拌後、-78 °C に冷却する。この溶液に参考例 15 にて合成したベンゾイル体 (R*, S* のまざり) 1 g の 10 ml THF 溶液を加え、同温にて 1 時間攪拌する。ついでフェニルベンゼンチオスルホネート 767 mg の 10 ml THF 溶液を加え更に 1 時間攪拌する。酢酸エチルついで塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離する。水洗後 MgSO₄ にて乾燥。

溶媒留去後残渣をシリカゲルラビッドクロマトグラフィー(シクロヘキサン:酢酸エチル=10:1)により R* 体及び S* 体を分離精製すると

R* 体: 570 mg が得られた油状物質

R_f = 0.46 (塩化メチレン:酢酸エチル=20:1)

NMR (ODCl₃) δ: 1.45 (3H, d, J=6Hz),

3.54 (1H, dd, J=8, 2.5Hz), 3.72 (3H,

s), 4.05 (1H, d, J=15Hz), 4.68 (1H,

d, J=15Hz), 4.37 (1H, d, J=2Hz),

媒として用いる事により R* を分離することが出来る。

R* 体:

NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (CH₃, d, J=6Hz),

2.51 (1H, d, J=2Hz), 3.49 (1H, dd,

J=6, 2Hz), 3.73 (3H, s), 3.8 ~ 4.3

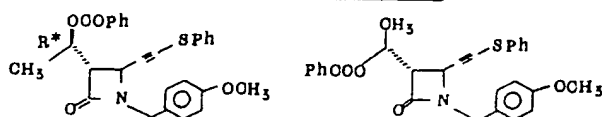
(2H, m), 4.70 (1H, d, J=15Hz),

5.40 (1H, q, J=5Hz), 6.6 ~ 7.6 (7H,

m), 7.6 ~ 7.9 (2H, m)

参考例 16.

d,l-3,4-トランス-1-(4-メトキシ
ベンジル)-3 α -[(1R*)-1-ベンゾイ
ルオキシエチル]-4-フェニルチオエチニル
-2-アゼチジノンおよび 3,4-トランス-1
-(4-メトキシベンジル)-3 α -[(1S*)
-1-ベンゾイルオキシエチル]-4-フェニ
ルチオエチニル-2-アゼチジノン



5.48 (1H, q, J=6Hz), 6.6 ~ 7.6 (12H, m), 7.75 ~ 8.05 (2H, m)

S* 体: 180 mg が得られた。mp 85 °C (ジエチルエーテルから再結晶)

NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (1H, d, J=6Hz),

3.5 ~ 3.8 (1H, m), 3.74 (3H, s),

4.0 (1H, d, J=15Hz), 4.72 (1H, d,

J=15Hz), 4.12 (1H, d, J=2.5Hz),

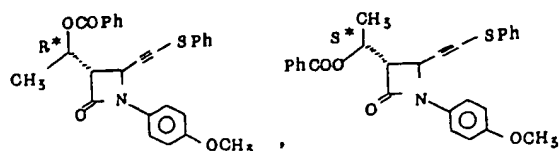
5.50 (1H, qd, J=6, 3Hz), 6.5 ~ 7.7

(12H, m), 7.75 ~ 8.05 (2H, m)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1755, 1732

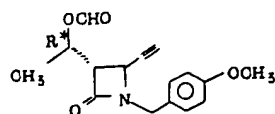
参考例 17.

d,l-3,4-トランス-1-(4-メトキシ
フェニル)-3 α -[(1S*)-1-ベンゾイ
ルオキシエチル]-4-フェニルチオエチニル
-2-アゼチジノンおよび d,l-3,4-トラン
ス-1-(4-メトキシフェニル)-3 α -
[(1R*)-1-ベンゾイルオキシエチル]-
4-フェニルチオエチニル-2-アゼチジノン



ヘキサメチルジシラザン 0.4 ml を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、氷冷下 1.18 ml の *n*-ブチルリチウムヘキサン液 (1.62 m モル/ml) を加える。30 分間室温にて攪拌後 -78°C に冷却し、参考例 12 で得られた S^* ベンゾイルオキシ体 560 ㎎ の無水テトラヒドロフラン溶液を加え、 -78°C で 1 時間攪拌する。ついでフェニルベンゼンチオスルホネート 430 ㎎ の 5 ml テトラヒドロフラン溶液を加え、 -78°C にて 2.5 時間攪拌。酢酸エチルついで飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離する。水洗後 MgSO_4 にて乾燥。溶媒留去後、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1, $R_f = 0.3$) により精製すると目的の S^* 体 630 ㎎ が得られた。

$R_f = 0.4$ (塩化メチレン)



参考例 14 で得られた化合物 (R^* と S^* のまざり) 440 ㎎ を無水テトラヒドロフランに溶解しトリフェニルホスフィン 890 ㎎ 及びギ酸 0.2 ㎎ を加える。氷冷下 354 ㎎ のアゾカルボン酸ジエチルを加え、10 時間室温にて攪拌。酢酸エチルを加え、有機層を水洗。 MgSO_4 にて乾燥後、溶媒留去。残渣をシリカゲルラビッドクロマトグラフィー (シクロヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) により精製すると目的化合物 168 ㎎ が得られた。

$R_f = 0.33$ (塩化メチレン：酢酸エチル = 40 : 1)

NMR (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.48 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 3.33 (1H, dd, $J=6, 2\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.90 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 3.95 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4.62 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.21 (1H, q, $J=6\text{Hz}$), 6.6 ~ 7.3 (4H, A_2B_2 型)。

NMR (ODCl_3) δ : 1.59 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.70 (3H, s), ~ 3.7 (1H), 4.62 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 5.55 (1H, dq, $J=6, 3.5\text{Hz}$), 6.7 ~ 7.6 (12H, m), 7.8 ~ 8.0 (2H, m)

参考例 12 で得られた R^* ベンゾイルオキシ体を S^* ベンゾイルオキシ体と同様に反応、処理すると目的の R^* 体 が得られた。

$R_f = 0.28$ (塩化メチレン)

NMR (ODCl_3) δ : 1.56 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.64 (1H, dd, $J=6, 2.5\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 4.81 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 5.51 (1H, q, $J=6\text{Hz}$), 6.7 ~ 7.6 (12H, m), 7.8 ~ 8.0 (2H, m)

IR (Liq.) cm^{-1} : 1750, 1712, 1600, 1580

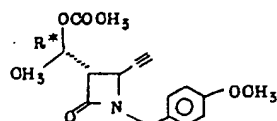
参考例 18

dl - 3,4 - トランス - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 α - [(1 R^*) - 1 - ホルミルオキシエチル - 4 - エチニル - 2 - アゼチジノン

7.89 (1H, s)

参考例 19

dl - 3,4 - トランス - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 α - [(1 R^*) - 1 - アセトキシエチル] - 4 - エチニル - 2 - アゼチジノン



参考例 14 で得られた化合物 (R^* と S^* のまざり) 200 ㎎ を用いて参考例 7 と同様に反応、処理しシリカゲルラビッドクロマトグラフィー (シクロヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) により精製すると目的化合物 200 ㎎ が得られた。

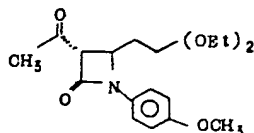
$R_f = 0.56$ (シクロヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1)

NMR (ODCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.95 (3H, s), 2.45 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 3.32 (1H, dd, $J=6, 2.5\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 3.92 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4.70 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 3.92 (1H, t, $J=2.5\text{Hz}$),

5.20 (1H, q, J=6Hz), 6.7 ~ 7.3 (4H, A₂B₂ 型)

参考例 20.

1-(4-メトキシフェニル)-3-アセチル-4-(2,2-ジエトキシエチル)-2-アゼチジノン



ジエトキシプロピルアルデヒド 2 g をベンゼン 30 g に溶解し 1.68 g の p-アニシジン 及び 5 g の無水硫酸マグネシウムを加える。室温にて 20 分攪拌。ろ過後、減圧下溶媒留去する。残渣を塩化メチレン 20 ml に溶解し、これにイミダゾール 1.12 g を加える。全系を -30° とし 1.25 ml のジケテンを加え、2 時間かかり反応温度を -30° から 10 ° とする。

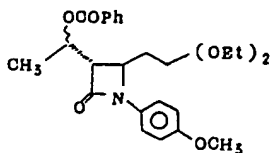
塩化メチレンを加え、水洗後 MgSO₄ にて乾燥。粗生成物をシリカゲルのラビットクロマトグラ

フイー(シクロヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製すると目的化合物 463 mg が得られた。

NMR (ODCl₃) δ ppm: 1.02 ~ 1.04 (9H, m), 1.55 ~ 2.60 (2H, m), 3.13 (1H, dd, J=2.5, 6Hz), 3.27 ~ 3.87 (5H, m), 3.82 ~ 4.32 (2H, m), 4.80 (1H, d, J=5.5Hz), 3.72 (3H, s), 6.7 ~ 7.3 (4H, A₂B₂ 型)

参考例 22

dl-3,4-トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3α-(1-ベンゾイルオキシエチル)-4-(2,2-ジエトキシエチル)-2-アゼチジノン

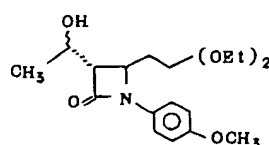


フイー(シクロヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製すると目的化合物 930 mg が得られた。

R_f=0.45 (シクロヘキサン:酢酸エチル=1:1)
NMR (ODCl₃) δ: 1.15 (3H, t, J=6.5Hz), 1.21 (3H, t, J=6.5Hz), 1.5 ~ 2.2 (1H, m), 2.35 (COCH₃, s), 3.4 ~ 3.9 (5H, m), 4.21 (1H, d, J=2.5Hz), 4.4 ~ 4.85 (2H, m), 6.8 ~ 7.5 (4H, A₂B₂ 型)

参考例 21.

dl-3,4-トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3α-(1-ヒドロキシエチル)-4-(2,2-ジエトキシエチル)-2-アゼチジノン



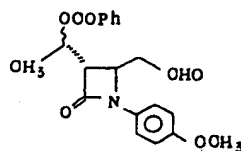
参考例 20 で得られた化合物 600 mg をテトラヒドロフラン:メタノール=10:1 の混合溶媒 15 ml に溶解し、-20 ° にて 150 mg の NaBH₄

参考例 21 で得られた化合物 230 mg を 1 ml の無水塩化メチレンに溶解し、ビリジン 0.2 ml ついで安息香酸クロリド 150 mg を加え 20 時間室温にて攪拌。反応液を常法に従つて処理し得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(シクロヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製すると目的物 280 mg が得られた。

NMR (ODCl₃) δ: 1.80 (2.25H, d; J=6Hz), 1.55 (0.75H, d, J=6Hz), 3.70 (3H, s), 5.25 ~ 5.75 (1H, m), 6.7 ~ 7.7 (7H, m), 4.69 (1H, t, J=5.5Hz), 7.85 ~ 8.25 (2H, m)

参考例 23

dl-3,4-トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3α-(1-ベンゾイルオキシエチル)-4-(2-ホルミルエチル)-2-アゼチジノン



参考例 22 で得られた化合物 260 ㎎を テトラヒドロフラン 8 ml と水 2 l の混合溶媒に溶かし、氷冷下 1 ml の濃塩酸を加える。2 時間攪拌後、酢酸エチルを加え、水洗。乾燥溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製すると目的化合物 140 ㎎が得られた。

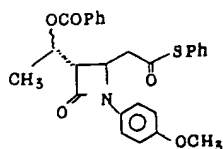
$R_f = 0.3$ （酢酸エチル：シクロヘキサン＝1：1）

NMR (ODCl₃) δ : 1.56 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.54 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.5 ~ 3.5 (3H, m), 3.72 (3H, s), 4.10 ~ 4.55 (2H, m), 5.4 ~ 5.8 (1H, m), 6.7 ~ 7.5 (7H, m), 7.7 ~ 8.0 (2H, m), 9.74 (1H, br. s)

参考例 24

dl - 3,4 - トランス - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 α - (1 - ベンゾイルオキシエチル) - 4 - カルボキシメチル - 2 - アゼチジノン

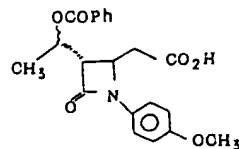
チル) - 4 - フェニルチオカルボニルメチル - 2 - アゼチジノン



参考例 24 で得られた化合物 90 ㎎をジメチルホルムアミド：アセトニトリル＝1：1 の混合溶媒に溶解し、カルボニルジイミダゾライド 60 ㎎を加え室温で 30 分間攪拌する。反応液に 60 ㎎のチオフエノールを加え 2 時間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え、希水酸化ナトリウム水、水の順で洗う。乾燥後溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル＝2：1 $R_f = 0.3$ ）により精製すると目的物 70 ㎎が得られた。

参考例 26

(3S, 4S) - 1 - (4 - メトキシフェニル)



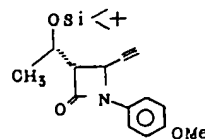
参考例 23 で得られた化合物 140 ㎎を、アセトン 2 ml に溶解し、ジヨーンズ試薬（100 ㎎）により室温で 3 分間酸化する。反応液を酢酸エチルで抽出し、水洗、MgSO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残渣をシクロヘキサン：酢酸エチル＝1：1 の系にて分取用シリカゲル TLC に付し $R_f = 0.1$ 近辺より目的化合物 91 ㎎が得られた。

NMR (ODCl₃) δ : 1.51 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.54 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.3 ~ 3.5 (3H, m), 3.70 (3H, s), 4.0 ~ 4.4 (2H, m), 5.3 ~ 5.7 (1H, m), 6.7 ~ 7.5 (7H, m), 7.7 ~ 8.0 (2H, m), 8.96 (1H, br. s)

参考例 25

dl - 3,4 - トランス - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 α - (1 - ベンゾイルオキシエ

- 3 - [(1R) - 1 - ブチルジメチルシリルオキシエチル] - 4 - エチニル - 2 - アゼチジ
ノン



実施例 3 により得た R 配位のハイドロキシエチル体 90 ㎎を DMF 3 ml に溶解し、1-ブチルジメチルシリルクロリド 160 ㎎及びイミダゾール 36 ㎎を加え 10 時間放置。酢酸エチルを加え、水洗。MgSO₄ にて乾燥後、溶媒留去。シクロヘキサン：酢酸エチル＝2：1 にて $R_f = 0.65$ の部分をクロマトグラフィーにより分離する。目的化合物 100 ㎎が得られた。

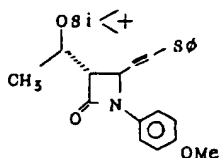
$[\alpha]_D^{20} -112^\circ$ (c=1, OHCl₃)

NMR (ODCl₃) δ : 0.06 (6H, s), 0.76 (9H, s), 1.26 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.47 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 3.29 (1H, dd, $J=3, 2.5\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 4.27 (1H, dq, $J=6, 3\text{Hz}$),

4.52 (1H, t, J=2.5Hz), 6.75 ~ 7.55 (4H, A₂B₂ 型)

参考例 27.

(38, 48) - 1 - (4 - メトキシフェニル)
- 3 - [(1R) - 1 - ブチルジメチルシリル
オキシエチル] - 4 - フェニルチオエチル -
2 - アゼチジノン



参考例 28 により得たシリル体 60 ㎎を無水テトラヒドロフラン 2 ml に溶解し、-78℃にてブチルリチウム液 0.25 ml (1 ml 中 1.6 ミリモルブチルリチウム液を含むヘキサン液) を -78℃にて加え 30 分撹拌。ジフェニルジスルaid 75 ㎎の 1 ml テトラヒドロフラン液を加え、-78℃~40℃に 2 時間半撹拌。酢酸エチルを加え、有機層を水洗 3 回。MgSO₄ にて乾燥後シクロヘキサ

液をゆつくり加える。10 分間撹拌。酢酸エチルを加え、水洗。常法通り後処理し、シクロヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 の系で R_f = 0.54 の部分を単離精製する。目的化合物 30 ㎎が得られた。

mp 76°

[α]_D²⁴ +46° (c=1, OHCl₃)

NMR (ODCl₃) δ : 0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.26 (3H, d, J=8Hz), 3.40 (1H, br. t, J=3Hz), 4.31 (1H, dq, J=6, 4Hz), 4.59 (1H, d, J=2.5Hz), 6.2 (1H, s), 7.32 (5H, m)

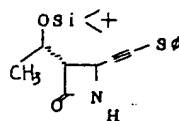
ン：酢酸エチル 5 : 1 の系にてシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し R_f = 0.55 の目的化合物 38 ㎎が得られた。

NMR (ODCl₃) δ : 0.08 (6H, s), 0.76 (9H, s), 1.30 (3H, d, J=6Hz), 3.37 (1H, t, J=3Hz), 3.74 (3H, s), 4.3 (1H, dq, J=6, 3Hz), 4.77 (1H, d, J=2Hz), 6.7 ~ 7.5 (9H, m)

[α]_D²⁴ -96° (c=1, OHCl₃)

参考例 28.

(38, 48) - 3 - [(1R) - 1 - ブチルジ
メチルシリルオキシエチル] - 4 - フェニルチ
オエチル - 2 - アゼチジノン



参考例 27 で得たチオフェニル化体 60 ㎎を 2 ml のアセトニトリルに溶解し、氷冷下 240 ㎎のセリクアンモニウムナイトライトの 2 ml 水溶

出願人 三 共 株 式 会 社

代理人 弁理士 怪 出 庄 治